

Rec'd PCT/PTO 04 OCT 2004

1 0/5 10116

PCT/FR2003/001120

PATENT COOPERATION TREATY



Translation

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/001120	International filing date (day/month/year) 09 avril 2003 (09.04.2003)	Priority date (day/month/year) 10 avril 2002 (10.04.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/52		
Applicant VAXCONSULTING		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>10</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 04 novembre 2003 (04.11.2003)	Date of completion of this report 08 June 2004 (08.06.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/001120

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-24 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-14 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/1 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/001120

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☐ claims Nos. _____

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-14 partially.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/001120

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See supplemental Box

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-14 partially

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

1. The present invention relates to obtaining a peptide consisting of 5 to 40 amino acids, originating from a cytokine, and which corresponds to the domain responsible for the union of the cytokine with the receptor thereof.

It should be noted that the insertion of several 'disclaimers' into the subject matter of claim 1 makes the subject matter of this claim novel over the prior art (see documents cited below), but does not make the overall inventive concept novel.

Biochemistry, 1998 (37:17754-17764) has peptides consisting of 5 to 40 amino acids, originating from the union domain to the human VEGF receptor (residues 8-109) (see Abstract; page 17754, right column, third paragraph; page 17759, left column, second paragraph to page 17760, right column, first paragraph, and table 1).

WO9851705 reports peptides derived from the cytokines RANTES, MIP-1alpha and MIP1-beta and responsible for the union of these cytokines with their receptor CCR5 (RANTES: domain 5-34; MIP-1alpha and MIP-1beta: domain 6-35; see page 4 of the description, lines 10-18; page 5, line 7 to page 6, line 18).

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

WO9834631 has peptides consisting of 5 to 25 amino acids which mimic the loops of the gamma chain of the cytokine receptors and prevent union of the cytokines 11-2, 11-4, 11-7, 11-9, 11-13 and 11-15 with the receptor thereof (see Abstract, description page 3, line 1 to page 6, line 8; examples 1 and 2).

Finally, WO9401457 reports peptides consisting of 7 to 18 amino acids that can bind to the interferon receptor (see Abstract, and description page 2, third paragraph to page 4, first paragraph).

Therefore, peptides consisting of 5 to 40 amino acids originating from a cytokine and which correspond to the domain responsible for the union of cytokine with the receptor thereof are already known from the prior art.

In the light of the prior art, the different problems of the present application therefore consist of providing alternative peptides consisting of 5 to 40 amino acids originating from a cytokine and which correspond to the domain responsible for the union of cytokine with the receptor thereof.

Given that all the sequences presented are different peptides derived from different cytokines, and in view of the differences between the essential technical features of these different solutions proposed to the different problems as defined above, and given that there is no other distinctive technical feature which, in the light of the prior art, could be considered to be a special

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

technical feature (PCT Rule 13.2), the opinion of this Examining Authority is that there is no single inventive concept covering the plurality of solutions proposed by the present application, and that an objection must be raised of lack of unity of invention.

Therefore, the required unity of invention does not exist, and the various inventions (peptides derived from different cytokines), not being part of a common inventive concept, are worded as different subject matter in accordance with PCT Article 17(3)(a) and PCT Rule 13.1.

2. After a brief review, the Examining Authority decided to base the examination on the subject matter of inventions 1-3 (that is, the peptides defined in ID SEQ. NO 1-3), since these peptides belong to the same inventive concept, i.e. peptides derived from human interleukin-1-beta consisting of 5 to 40 amino acids and corresponding to the domain responsible for the union of the human interleukin-1-beta with the receptor thereof.

3. Please ignore point 3 of the previous communication, which relates to Rule 112 in an examination procedure in the European Phase.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/01120

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	9, 11-14	YES
	Claims	1-8 and 10 partially	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14 partially	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14 partially	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: EP218531 (MERCK & Co. Int.) 15.04.87

D2: Tagliabue et al., 1989. Lymphokine Res. 8(3): 311-315

D3: Simon et al., 1993. J. of Biol. Chem. 13(5): 9771-9779

D2-D3 are not cited in the international search report.

Novelty

D1, which is considered the prior art closest to the subject matter of claims 1-14 (partially), describes immunogenic peptides derived from human interleukin-1-beta and antibodies which recognise the native interleukin-1-beta molecule in RIA-solid phase, ELISA, Western-blot or immunoprecipitation tests (see examples 3 and 5-7). The antibodies can detect interleukin-1-beta in human mononuclear cells and in sections of human tissue (see examples 8 and 9). In particular, the peptide of claim 1 including the sequence ALA PRO VAL ARG SER LEU ASN CYS THR LEU (page 11, line 4) is identical to the peptide ID SEQ. N°1 of the pending patent.

The subject matter of claims 1-8 and 10 (partially) is

therefore not novel (PCT Article 33(2)).

Inventive step

The problem that the present invention proposes to solve is to provide peptides consisting of 5 to 40 amino acids, originating from a cytokine, and which correspond to the domain responsible for the union of the cytokine with the receptor thereof, in order to produce antibodies that are sufficiently protective and therapeutic for active or passive use thereof in immunotherapy (particularly against rheumatoid polyarthrititis, see description page 11, line 4).

The solution to this problem proposed in claim 1, and more particularly in claim 8 of the present application, is not considered to involve an inventive step (PCT Article 33(3)), for the following reasons:

The subject matter of claims 1 and 8 consists of selecting a peptide derived from human interleukin-1-beta in the carboxyterminal peptide range of interleukin-1-beta as described in D1 (see tables I and II), in D2 (see table 1) or in D3 (see Abstract, tables I and II). These peptides can induce antibodies capable of recognising not only the peptides used for immunisation but also the complete interleukin-1-beta (see D1, examples 3 and 4). They are also able to block the binding of the peptide neutralizing the biological activity of the interleukin-1-beta (see D2, table I, page 9773, right column, last paragraph to page 9773, first paragraph). Finally, the peptide described in D3 is able to mimic the biological effects of the complete human interleukin-1-beta (see discussion and results).

Such a selection can be considered inventive only if the

peptides derived from human interleukin-1-beta produce unexpected effects, or have unexpected properties relative to the rest of the range. However, no such effect or property is indicated in the application. Therefore the subject matter of claims 1-14 does not involve an inventive step.

Certain observations on the international application

Clarity and lack of disclosure.

1. Claims 1-14 do not meet the requirements of PCT Article 6, in so far as the subject matter for which protection is sought has not been clearly defined. The claims attempt to define said subject matter by the result to be achieved, yet this merely amounts to stating the basic problem the invention is intended to solve, without supplying the technical features required to reach this result.

Claims 1-14 of the present application relate to a product defined by referring to a desirable feature or property, namely a peptide consisting of 5 to 40 amino acids derived from a cytokine, characterized in that at least one of its amino acids comprises at least one atom at a distance d of less than 5 angströms from an atom of the receptor corresponding to said cytokine.

The claims cover all the peptides derived from a cytokine having this feature or property, whereas the application provides support within the meaning of PCT Article 6 or disclosure within the meaning of PCT Article 5 for only a very limited number of such peptides. In the present case, the claims lack support and the application lacks disclosure to such an extent that it is impossible to perform a meaningful examination over the entire range

covered by the claims. Irrespective of the reasons given above, the claims also lack clarity. An attempt has been made to define the peptide by the result to be achieved. This lack of clarity is, in the present case, again such that it is impossible to perform a meaningful examination of the entire range covered by the claims. Therefore, the examination has been performed only for the parts of the claims which have subject matter that appears to be clear, supported and sufficiently disclosed, namely the peptides prepared in examples 1, 13-15 and those mentioned in the claims (SEQ.ID.N.1-3).

2. Claims 11-13 (partially) relating to a second medical indication are not acceptable in accordance with PCT Article 6. The therapeutic use is functionally defined by a mode of action which does not enable the practical use thereof in the form of a genuine, well defined treatment for a disease.

The objection could be overcome either by adding a list of diseases cited in the application to the claims, or by showing that means exist which enable a person skilled in the art to recognise what additional condition/s is/are covered by the functional definition.

3. It should be noted that example 1 shows only the production of neutralizing antibodies able to inhibit the production of interleukin 2 for the peptide ID SEQ. N°2. The peptides defined as ID SEQ. N°1 and ID SEQ. N°3 do not therefore meet the requirements of PCT Article 5. These peptides lack disclosure in so far as their ability to induce antibodies that are sufficiently protective and therapeutic for use thereof in immunotherapy has not been reported.


INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/01120

The objection could be overcome by introducing
experimental data during the examination procedure.

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL
(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/01120	Date du dépôt international (jour/mois/année) 09.04.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 10.04.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07K14/52, C07K14/52		
Déposant ZAGURY, Jean-François		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 10 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">I <input checked="" type="checkbox"/> Base de l'opinionII <input type="checkbox"/> PrioritéIII <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielleIV <input checked="" type="checkbox"/> Absence d'unité de l'inventionV <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclarationVI <input type="checkbox"/> Certains documents citésVII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationaleVIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 04.11.2003	Date d'achèvement du présent rapport 08.06.2004	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tél. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Fonctionnaire autorisé Mateo Rosell, A.M. N° de téléphone +49 30 25901-319	



**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01120

☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☐ les revendications nos

parce que :

☐ la demande internationale, ou les revendications nos en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos 1-14 partiellement (groupes d'inventions 4-36: SEQ.ID.N.4-36) en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

IV. Absence d'unité de l'invention

1. En réponse à l'invitation à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles, le déposant a :

☐ limité les revendications.

☐ payé des taxes additionnelles.

☐ payé des taxes additionnelles sous réserve.

☐ ni limité les revendications ni payé des taxes additionnelles.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01120

2. ☐ L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime qu'il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité d'invention et décide, conformément à la règle 68.1, de ne pas inviter le déposant à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles.
3. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime que, aux termes des règles 13.1, 13.2 et 13.3,

☐ il est satisfait à l'exigence d'unité de l'invention.

☒ il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité de l'invention, et ce pour les raisons suivantes :

voir feuille séparée

4. En conséquence, les parties suivantes de la demande internationale ont fait l'objet d'un examen préliminaire international lors de la formulation du présent rapport :

☐ toutes les parties de la demande.

☒ les parties relatives aux revendications nos 1-14 partiellement (groupe d'inventions 1-3: SEQ.ID.N.1-3) .

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

- | | | | |
|--|------|----------------|--------------------------|
| 1. Déclaration | | | |
| Nouveauté | Oui: | Revendications | 9,11-14 |
| | Non: | Revendications | 1-8 and 10 partiellement |
| Activité inventive | Oui: | Revendications | |
| | Non: | Revendications | 1-14 partiellement |
| Possibilité d'application industrielle | Oui: | Revendications | 1-14 partiellement |
| | Non: | Revendications | |

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Concernant le point IV

Absence d'unité de l'invention

1. La présente invention peut être considérée comme l'obtention d'un peptide de taille comprise entre 5 et 40 acides aminés, provenant d'une cytokine et qui correspond au domaine responsable de l'union de la cytokine avec son récepteur.

Il est à noter que l'introduction de plusieurs 'disclaimers' dans l'objet de la revendication 1 rend l'objet de cette revendication nouvelle par rapport à l'état de la technique (voir documents cités ci-dessous) mais ne rend pas le concept inventif commun nouveau.

Le document Biochemistry, 1998 (37:17754-17764), présente des peptides de taille comprise entre 5 et 40 acides aminés, provenant du domaine d'union au récepteur (résidus 8-109) du VEGF humain (voir abrégé; page 17754, colonne de droite, 3ème alinéa; page 17759, colonne de gauche, 2ème alinéa à la page 17760, colonne de droite, 1ère alinéa, Table 1).

Le brevet WO9851705 rapporte des peptides dérivés des cytokines RANTES, MIP-1alpha et MIP1-beta et responsables de l'union de ces cytokine avec leur récepteur CCR5 (RANTES: domaine 5-34; MIP-1alpha et MIP1-beta: domaine 6-35; voir page 4 de la description, lignes 10-18; page 5, lignes 7 à la page 6, ligne 18).

Le brevet WO9834631 présente des peptides de taille comprise entre 5-25 acides aminés qui mimétisent les boucles de la chaîne gamma des récepteurs des cytokines et empêchent l'union des cytokines IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13 et IL-15 avec son récepteur (voir abrégé, page 3 de la description, ligne 1 à la page 6, ligne 8; exemples 1 et 2).

Finalement, le brevet WO9401457 rapporte des peptides de taille comprise entre 7-18 acides aminés capables de se lier au récepteur de l'interféron (voir abrégé; page 2 de la description, 3ème alinéa à la page 4, 1ère alinéa).

Par conséquent, des peptides de taille comprise entre 5 et 40 acides aminés, provenant d'une cytokine et qui correspondent au domaine responsable de l'union de la cytokine avec son récepteur, sont déjà connus dans l'art antérieur.

A la lumière de l'état de la technique, les différents problèmes de la présente demande sont donc de fournir d'autres peptides de taille comprise entre 5 et 40 acides aminés, provenant d'une cytokine et qui correspondent au domaine responsable de l'union de la cytokine avec son récepteur.

Etant donné, que la totalité des séquences présentées représentent des différentes peptides provenant des différentes cytokines et vu les différences des caractéristiques techniques essentielles de ses différentes solutions proposées aux différents problèmes comme définis ci-dessus, et compte tenu que nulle autre caractéristique technique ne peut être distinguée qui, à la lumière de l'état antérieur de la technique, eût pu être considérée comme une caractéristique technique spéciale (règle 13.2 PCT), l'opinion de la division d'examen est qu'il n'existe pas de concept inventif unique couvrant la pluralité des solutions proposées par la présente demande et qu'il est nécessaire de soulever une objection pour absence d'unité d'invention.

Par voie de conséquence, l'unité d'invention requise n'existe pas et les diverses inventions (peptides dérivés des différentes cytokines), n'appartenant pas à un concept inventif commun, sont formulées comme des sujets différents selon la communication figurant à l'Article 17(3)(a) et Règle 13.1 PCT.

2. Après une brève révision, la Division d'Examen a décidé de baser l'examen sur l'objet des inventions 1-3 (c'est à dire, les peptides définis dans ID SEQ.N°1-3), puisque ces peptides appartiennent au même concept inventive: celui des peptides dérivés de l'interleukine-1-beta humaine avec une taille comprise entre 5 et 40 acides aminés, et qui correspondent au domaine responsable de l'union de l'interleukine-1-beta humaine avec son récepteur.

3. Veuillez ignorer, S.V.P., le point 3. de la communication précédente, ce commentaire appartient plutôt à la Règle 112 dans une procédure d'examen en Phase Européenne.

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: EP218531 (Merck & Co. Int.) 15.04.87

D2: Tagliabue et al., 1989. Lymphokine Res. 8(3): 311-315

D3: Simon et al., 1993. J. of Biol. Chem. 13(5): 9771-9779.

Les documents D2-D3 n'ont pas été cités dans le rapport de recherche international.

Nouveauté

Le document **D1**, qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet des revendications 1-14 (partiellement), décrit des peptides immunogéniques dérivés de l'interleukine-1-beta humaine et des anticorps qui reconnaissent la molécule native d'interleukine-1-beta dans des tests RIA-phase solide, ELISA, Western-blot ou immunoprécipitation (voir exemples 3,5-7). Les anticorps sont capables de détecter l'interleukine-1-beta dans des cellules mononucléaires humaines et dans des sections de tissus humains (voir exemples 8 et 9). En particulier, le peptide de la revendication 1 comprenant la séquence ALA PRO VAL ARG SER LEU ASN CYS THR LEU (page 11, ligne 4) est identique au peptide ID SEQ.N°1 du brevet en instance.

L'objet des revendications 1-8 et 10 (partiellement) n'est donc nouveau (article 33(2) PCT).

Activité inventive

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme celui fournissant des peptides de taille comprise entre 5 et 40 acides aminés, provenant d'une cytokine et qui correspondent au domaine responsable de l'union de la cytokine avec son récepteur, pour obtenir des anticorps suffisamment

protecteurs et d'effet thérapeutique pour son utilisation dans la immunothérapie active ou passive (particulièrement dans la lutte contre la polyarthrite rhumatoïde, voir page 11 de la description, ligne 4).

La solution de ce problème proposée dans la revendication 1, et, plus particulièrement dans la revendication 8 de la présente demande, n'est pas considérée comme impliquant une activité inventive (article 33(3) PCT), et ce pour les raisons suivantes:

L'objet des revendications 1 et 8, consiste à sélectionner un peptide dérivé de l'interleukine-1 beta humaine dans l'intervalle de peptides carboxyterminales de l'interleukine-1 beta humaine telle que décrit dans **D1** (voir Tables I et II), dans **D2** (voir Table I) ou dans **D3** (voir abrégé, Table I et II). Ces peptides sont capables d'induire des anticorps capables de reconnaître non pas seulement les peptides utilisés pour l'immunisation mais aussi l'interleukine-1 beta humaine complète (voir **D1**, exemples 3 et 4). Ils sont aussi capables de bloquer la liaison du peptide neutralisants de l'activité biologique de l'interleukine-1 beta (voir **D2**, Table I, page 9773, colonne de droite, dernier alinéa - page 9773, colonne de droite, premier alinéa). Finalement, le peptide décrit dans **D3** est capable de mimétiser des effets biologiques de l'interleukine-1 beta humaine complète (voir discussion et résultats)

Une telle sélection peut être considérée comme inventive seulement si les peptides dérivés de l'interleukine-1 beta humaine produisent des effets inattendus ou présentent des propriétés inattendues par rapport au reste de l'intervalle. Toutefois aucun effet ni aucune propriété de ce genre n'est indiqué dans la demande. Par conséquent, l'objet des revendications 1-14 n'implique pas d'activité inventive.

Certains observations sur la demande internationale

Clarté et manque d'exposé.

1. Les revendications 1-14 ne satisfont pas aux conditions requises à l'article 6 PCT, dans la mesure où l'objet pour lequel une protection est recherchée n'est pas clairement défini. Les revendications tentent de définir cet objet par le résultat à atteindre, ce qui revient simplement à énoncer le problème fondamental

que doit résoudre l'invention, sans fournir les caractéristiques techniques nécessaires pour parvenir à ce résultat.

Les revendications 1-14 présentes ont trait à un produit défini en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir: un peptide de taille comprise entre 5 et 40 acides aminés provenant d'une cytokine, caractérisé en ce que au moins un des ses acides aminés comporte au moins un de ses atomes espacé d'une distance d de moins de 5 angströms d'un atome du récepteur correspondant à la dite cytokine.

Les revendications couvrent tous les peptides provenant d'une cytokine présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels peptides. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'un examen significatif sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le peptide au moyen du résultat à atteindre. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'un examen significatif sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. En conséquence, l'examen n'a été effectué que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les peptides préparés dans les exemples 1, 13-15 et ceux mentionnés dans les revendications (SEQ.ID.N.1-3).

2. Les revendications 11-13 (partiellement) relatives à une deuxième indication médicale n'est pas recevable en vertu de l'article 6 PCT. L'utilisation thérapeutique est définie fonctionnellement par un mécanisme d'action qui ne permet pas une application pratique sous la forme d'un véritable traitement bien défini d'un état pathologique (maladie).

L'objection pourrait être contournée soit en introduisant dans les revendications une liste d'états pathologiques (maladies) cités dans la demande, soit en montrant qu'il existe des moyens qui permettent à l'homme du métier de reconnaître quelle(s) condition(s) supplémentaire(s) entrera(en)t dans le cadre de la définition fonctionnelle.

3. Il est à signaler que l'exemple 1 montre uniquement l'obtention des anticorps neutralisants capables d'inhiber la production de l'interleukine 2 pour le peptide ID SEQ.N°2. Les peptides définies comme ID SEQ.N°1 et ID SEQ.N°3 ne satisfont donc pas aux conditions requises à l'article 5 PCT. Ces peptides manquent d'exposé dans la mesure où leur capacité d'induire des anticorps suffisamment protecteurs et un effet thérapeutique pour son utilisation dans la immunothérapie, n'a pas été rapportée.

L'objection pourrait être contournée en introduisant des données expérimentales pendant la procédure d'examen.